

# 東北公益文科大学 総合研究論集

第 29 号

最上紅花の脳疾患予防作用とアンチエイジング作用について  
— 抗酸化成分の分析から —

平松 緑・五十嵐喜治・鈴木淳子・村上淳希  
及川 彰・高橋知子

2015 年 12 月 22 日発行

# 最上紅花の脳疾患予防作用とアンチエイジング作用について —抗酸化成分の分析から—

平松 緑<sup>1</sup>・五十嵐喜治<sup>2</sup>・鈴木淳子<sup>3</sup>・村上淳希<sup>4</sup>  
及川 彰<sup>5</sup>・高橋知子<sup>6</sup>

## 1. はじめに

最上紅花は山形県内陸地方に室町時代から江戸時代にかけて全国一の栽培生産量を占めていた。その栽培目的には、最上紅花の花びらから保存にも安定な紅もちが北前船により京都や大阪に運ばれ、反物の染料および口紅やほほ紅の化粧料として、金に代わる高い値で取引された換金作物であったこと、帰り荷として瀬戸内海の塩、木綿、工芸品、灯籠などの上方の産物がその換金された金で仕入れ、再び北前船により運ばれ、酒田の廻船問屋を経由して最上川を下り、内陸地域に運ばれ売られていったことによる物資の運搬への貢献であった。このようにして上方の文化が山形県に浸透し、山形の文化が造られたことにより、山形県は現在までその恩恵を被っている。その後、政府は最上紅花の栽培にかわって絹生産を奨励し、さらに文明開化による産業革命の到来から合成染料が合成され、最上紅花の栽培はほとんど途絶えていった。

最近自然志向の高まりにより再び最上紅花の染め物が山形県内陸において高まっている。一方、紅花は紀元前約3千年ごろからエジプトをはじめ、地中海沿岸地域において栽培されてきた。主な用途は染料および生薬であった。紅花はこの地域からローマ、ヨーロッパ、アメリカ、中国、朝鮮および日本に広まっていった。これらの国で一般に生薬として用いられてきたが、その作用は主に血液循環作用と免疫力を高める作用により、血管関係の疾病、例えば脳卒中、

---

<sup>1</sup> 東北公益文科大学公益学部 教授 <sup>2</sup> 山形大学農学部 名誉教授 <sup>3</sup> 東北公益文科大学大学院修士課程1年生

<sup>4</sup> 東北公益文科大学生物学TA <sup>5</sup> 慶応大学先端生命科学研究所 <sup>6</sup> 東北公益文科大学元ゼミ生

心臓系の疾患など、および皮膚病に用いられていた。詳細は我々が記述している文献<sup>1,2</sup>を参照されたい。

最上紅花の花びら抽出液を用いた研究からいくつかの効能が報告されている。すなわち、抹消血流量の増加<sup>3</sup>、抗細菌作用<sup>4</sup>、血小板凝集の抑制<sup>5</sup>、マウス胚心筋細胞の拍動増加<sup>6</sup>、抑うつ神経の活性作用<sup>7</sup>、抗炎症作用<sup>8</sup>、マウス皮膚がんの腫瘍促進抑制<sup>9</sup>、さらに花びらにあるポリサッカライドによるマクロファージの活性化<sup>10</sup>および炎症性サイトカインの促進<sup>11,12</sup>が明らかにされている。

われわれは最近、最上紅花の花びら抽出液には活性酸素・フリーラジカルを消去する抗酸化作用、C6グリア細胞におけるグルタミン酸誘導細胞死の抑制、並びに外傷性てんかんモデルラットの急性期における脳損傷組織中の過酸化脂質およびDNA酸化物（6-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシン）の上昇を抑制することを見出し、最上紅花には脳保護作用のあることを明らかにしてきた<sup>13</sup>。

また最上紅花の花びらには赤色色素のカルサミン、黄色色素のヒドロキシサフロールイエロー A、サフロミンおよびブレカルサミンが見出されている<sup>14</sup>。今回は最上紅花の花びら抽出液が何故脳保護作用を示すのかを明らかにするため、最上紅花に含まれる他のポリフェノールを明らかにし、それらの機能性から最上紅花の花びらの効能を活かした使用方法について論述する。また最近、最上紅花の花びらのほかに最上紅花の若葉が健康な食材として普及している<sup>15,16</sup>。その若葉に含まれるポリフェノールについて言及し、最上紅花の花びらと若葉の健康への効能について、考察を加える。

## 2. 高速液体クロマトグラフィーによる最上紅花の花びらと若葉におけるポリフェノールの検索・同定

### (1) 分析方法

花びら、若葉、茎および種を用いた。試料0.05gを細かく裁断し、水とエタノール混合溶液（1；1）の10倍量（g/ml）を加え、ボルテックスミキサーで40秒攪拌後、暗所に放置し、その上清を高速液体クロマトグラフィーによるポリフェノールの分析に用いた。装置にはL-2130ポンプ（株式会社日立製作所、東京）と、ダイオードアレイ検出器（株式会社日立製作所、東京）を使用した。ポリフェノールの分離にはDevelosil C30-UG5 カラム（4.6 i.d.×250mm、野村

化学株式会社、愛知) を用い、移動相には5% MeCNを含む1%酢酸(A)と40% MeCN(B)を使用し、溶出は180分で(B)が100%となる直線勾配 (linear gradient)で行った。流速は0.8ml/分とし、検出波長は330nmとした。ルテオリンとケルセチンのピークは上記分析条件では分離不可能なため、22.5% MeCNを含む0.1%酢酸を展開溶媒とする分析も合わせて行った。

## (2) 結果

最上紅花の赤色の花びらには非常に多くのヒドロキシサフロールイエロー A とアンヒドロサフロールイエロー Aが見出された。次いでルテオリン、すなわち、ルテオリン-グルコース-グルコースとルテオリン-グルコース-グルクロン酸の2種が多く検出された (Fig.1)。最上紅花の黄色の花びらには赤色の花びらと同様に4種類のポリフェノールとその配糖体が検出された。量的にはヒドロキシサフロールイエロー A とアンヒドロサフロールイエロー Aが多く、次いでルテオリン-グルコース-グルコースおよびルテオリン-グルコース-グルクロン酸であった。黄色の花びらに含まれるこれらの化合物の量は赤色の花び

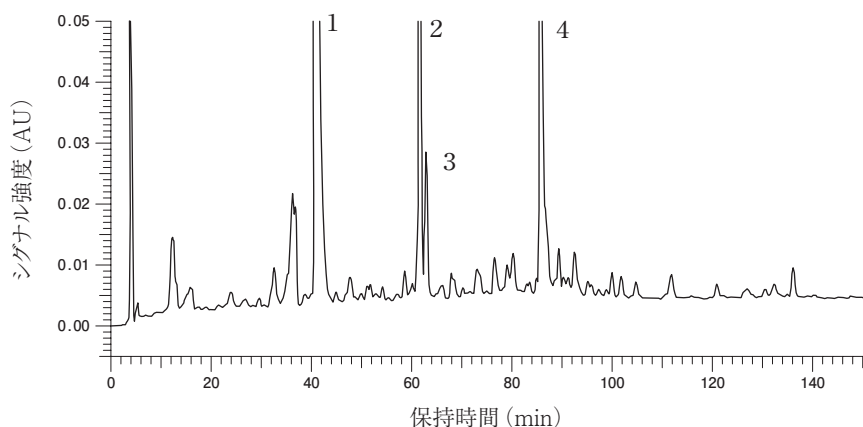


Fig.1 最上紅花の赤色花びらのHPLCクロマトグラム

- 1; ヒドロキシサフロールイエロー A, 2; ルテオリン-グルコース-グルコース  
3; ルテオリン-グルコース-グルクロン酸  
4; アンヒドロサフロールイエロー A

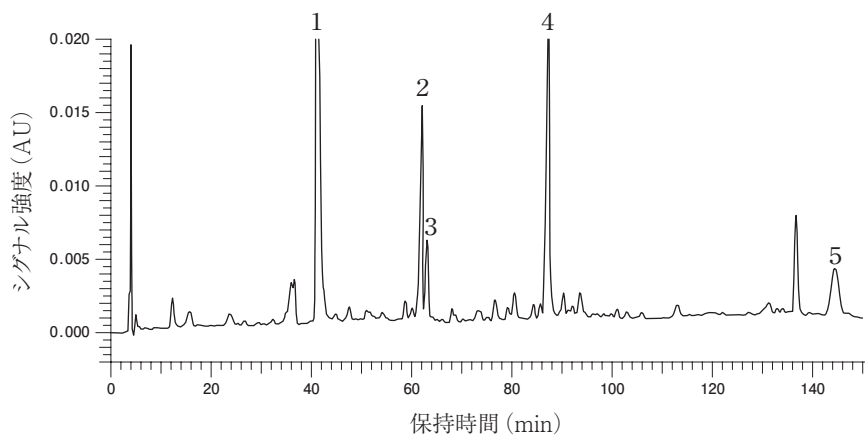


Fig.2 最上紅花の黄色花びらのHPLCクロマトグラム

- 1; ヒドロキシサフロールイエロー A, 2; ルテオリン-グルコース-グルコース  
 3; ルテオリン-グルコース-グルクロン酸  
 4; アンヒドロサフロールイエロー A、5; カルサミン

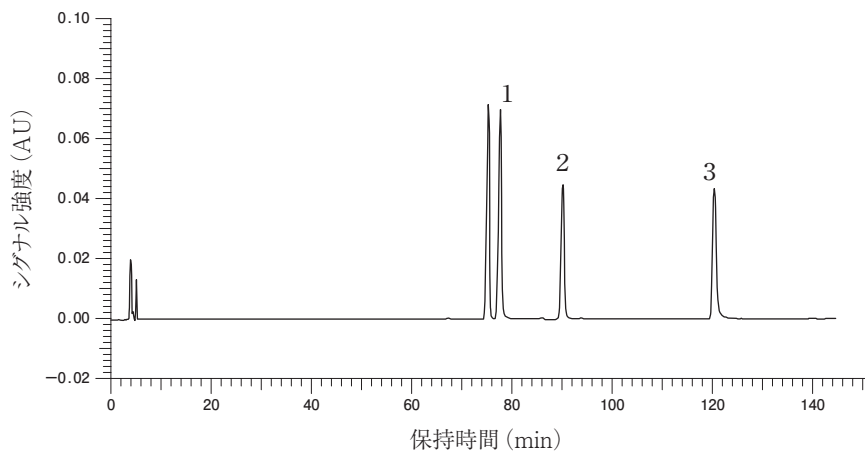


Fig.3 標準品ルテオリンとその配糖体のHPLCクロマトグラム

- 1; ルテオリン-7-グルコシド、2; ルテオリン-4-グルコシド、3; ルテオリン

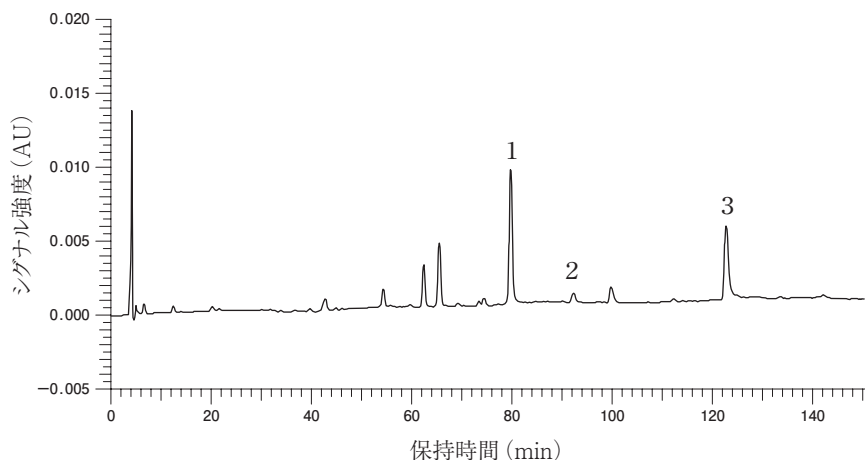


Fig.4 最上紅花の若葉のHPLCクロマトグラム

1;ルテオリン-7-グルコシド、2;ルテオリン-4'-グルコシド、3;ルテオリン

らのおよそ二分の一であった (Fig.2)。

最上紅花の若葉の分析結果をFig.3&4に示した。紅花の花びらとは全く異なった結果が得られた。すなわち、花びらに見出されたポリフェノールとその配糖体はほとんど見出されず、ルテオリンとの配糖体が多く検出された。配糖体はルテオリン-7-グルコシドとルテオリン-4'-グルコシドであった。ルテオリン-7-配糖体はルテオリンよりも多く含まれていた (Table 1)。

Table 1 最上紅花の若葉にポリフェノール量として多く含まれていた

ルテオリンとルテオリン配糖体 (mg/g tissue)

ルテオリン	0.264
ルテオリン-4'-O-配糖体	0.048
ルテオリン-7-O-配糖体	0.383

測定は高速クロマトグラフィーによった。

最上紅花の種には上記の花びらおよび若葉に多く認められたポリフェノールおよびその配糖体、すなわち、花びらに見出されたヒドロキシサフロールイエローAとアンヒドロサフロールイエローA、ルテオリン-グルコース-グルコー

スと、ルテオリン-グルコース-グルクロン酸、ルテオリン-7-グルコシドとルテオリン-4'-グルコシド、および若菜に見出されたルテオリン、ルテオリン-7-グルコシドとルテオリン-4'-グルコシドは種にはいずれも検出されなかった。これらとは別のポリフェノール及びその誘導体が見出された（データ省略）。

### 3. メタボローム解析による最上紅花の花びらと若菜のポリフェノールの分析

#### (1) 分析方法

最上紅花、若菜、およびその他4種類の葉すなわち、明日葉青汁（100%）、大麦若葉青汁（100%）、ケール粉末、桑の葉粉末並びに最上紅花若菜粉末を用いた。

試料に内部標準物質のメチオニンスルフォミンとD-カンフル-10-スルホン酸を各20  $\mu$ Mとなるように調整したメタノール溶液500  $\mu$ lを加えて攪拌し、さらにクロロホルム500  $\mu$ lおよびMilliQ水200  $\mu$ lを加えて攪拌した。次いで4℃、4,600gで10分遠心分離し、得られた上層のメタノール層を限外ろ過フィルターにとり、4℃、9,100gで3.5時間遠心分離を行った。その後、ろ液100  $\mu$ lを遠心濃縮し、3-アミノピリジンとトリメセイト（trimesate）を各200  $\mu$ Mを含む水溶液50  $\mu$ lで溶解して、測定した。

ポリフェノールの分析はCE-TOFMOS（中性化合物、ネガティブモード）を用いて行った。

#### (2) 分析結果

最上紅花の花びらにはカルサミン、サフロールイエロー B、サフロミン C、プレカルサミン、ヒドロキシサフロールイエロー Aおよびアンヒドロサフロールイエロー Aが検出された。その他多くのポリフェノールが微量ながら検出された（データ省略）。

最上紅花の若菜の粉末には非常に多くのルテオリンとケルセチンが含まれていること、およびルテオリンのほうがケルセチンの2倍多く含まれていた。これらの化合物は明日葉青汁（100%）、大麦若葉青汁（100%）、ケール粉末および桑の葉粉末に比べて約100倍多く含まれていることが明らかとなった（Table 2）。

Table 2 最上紅花若菜と4種類の葉に含まれるポリフェノール含有量の比較

	明日葉青汁	大麦若葉青汁	ケール粉末	桑の葉粉末	最上紅花若菜粉末
	100%	100%	100%		
ルテオリン	319	52.2	18.0	18.7	41,583
ケルセチン	387	19.9	10.9	64.3	21,925

各値は内部標準物質のカンフル-10-スルホン酸を1とした相対値(×10,000)を示す。測定はメタボローム分析(CE-TOFMOSの中性化合物、ネガティブモード)により行った。

#### 4. その他HPLCクロマトグラフィーにより最上紅花の花びら、若菜、茎に検出された少量のポリフェノール

##### (1) 分析方法

最上紅花の花びら、若菜および茎を用いた。これらに水、水とエタノール混液(1:1)またはエタノールの3種類の溶液を用いてポリフェノールを抽出した。各試料にこれらの液を25ml加え、常温で48時間放置したのちに4℃、3,000gで10分遠心分離し、上清を分析に使用した。測定には高速液体クロマトグラフ(Summit HPLC(日本ダイオネクス株式会社、大阪))を用いた。ポンプはP680 LPG、検出器はUVD-170U、カラムはAccalaim C18 $\mu$ m 4.6×150nmを使用した。移動相には10mMリン酸とアセトニトリルを用い、溶出はTable 3に示したステップグラジェントを用いた。流速は1.0ml/分、検出波長は210nm/245nm/280nm/410nm(定量のための比較は280nmにおいて実施)とした。

Table 3 移動相の組成

時間(分)	0.0	5.0	8.0	10.0	15.0	25.0	27.0	27.1	36.0
10mMリン酸(%)	95	95	85	85	60	40	40	95	95
アセトニトリル(%)	5	5	15	15	40	60	60	5	5

##### (2) 分析結果

最上紅花の花びらには、アカセチン、アピゲニン、バイカレイン、エピカテキン、エピカテキンガラート、エピガロカテキン、ケンフェロール、ミリセチンおよびケリセチンが水、水/エタノール混液またはエタノールのいずれかの



抽出液に検出された。これらのなかではケルセチンが最も多く含まれていた。次いでエピガロカテキンガラートの順であった (Table 4)。しかしながら全体的にみると、これらの化合物はむしろマイナー成分であり、主要成分としてはヒドロキシサフロミニエロー A、アンヒドロサフロールイエロー A、ルテオリン-グルコース-グルコース、およびルテオリン-グルコース-グルクロン酸が検出された (Fig.1&2)。

Table 4 最上紅花の花びら抽出液中のマイナーポリフェノールとその誘導体の相対値

溶媒	水	水・エタノール (1:1)	エタノール
アカセチン		0.047	0.255
アピゲニン	0.093	0.237	0.066
バイカレイン	0.085		
エピカテキン		0.055	
エピカテキンガラート	5.547	0.866	0.041
エピガロカテキン	0.980	1.000	0.105
ケンフェロール		0.074	
ミリセチン	1.269	0.489	
ケルセチン	0.101	6.766	1.072

各値は紅花花びらを水・エタノール混合液 (1:1) で抽出した時のエピガロカテキンのピーク面積値を1とした相対値で示す。主要ポリフェノールとしてはFig.1とFig.2に示すように、ヒドロキシサフロールイエロー A、ルテオリン-グルコース-グルコース、ルテオリン-グルコース-グルクロン酸、アンヒドロサフロールイエロー A とカルサミンが含まれていた。

最上紅花の若菜には、水、水／エタノール混液またはエタノールの抽出液いずれかには、アカセチン、アピゲニン、バイカレイン、カテキン、エピカテキンガラート、エピガロカテキン、ケンフェロール、ミリセチンおよびケリセチンが検出された。これらのうち多いものはケルセチンとミリセチンであった。次いでエピカテキンガラートとエピガロカテキンが多く含まれていた (Table 5)。

最上紅花の茎には水、水／エタノール混液またはエタノールの抽出液いずれかには、アカセチン、アピゲニン、バイカレイン、エピカテキン、エピガロカテキン、ケンフェロールおよびミリセチンが検出された。これらポリフェノールの含有量はいずれも多いものであった。またアグリコンの配糖体は検出されなかった (Table 6)。

Table 5 最上紅花の若葉抽出液中のマイナーポリフェノールとその誘導体の相対値

溶媒	水	水・エタノール (1:1)	エタノール
アカセチン	0.203		0.490
アピゲニン	0.040		
バイカレイン	0.191		
カテキン	0.048	2.169	2.819
エピカテキンガレート	0.415	2.466	0.0863
エピガロカテキン	2.120	1.772	0.319
ケンフェロール	0.055		
ミリセチン	0.267	2.669	
ケルセチン	1.189	2.905	0.070

各値は最上紅花花びらを水・エタノール混合液 (1:1) で抽出した時のエピガロカテキンのピーク面積値を1とした相対値で示す。主要ポリフェノールとしてはFig.4で示すように、ルテオリン、ルテオリン-4'-O-配糖体およびルテオリン-7'-O-配糖体が認められた。

Table 6 最上紅花の茎抽出液中のマイナーポリフェノールとその誘導体の相対値

溶媒	水	水・エタノール (1:1)	エタノール
アカセチン	2.891	3.820	3.820
アピゲニン			3.065
バイカレイン	3.229		
エピカテキン		2.138	
エピガロカテキン		1.792	
ケンフェロール		3.160	
ミリセチン		2.692	2.675

各値は紅花花びらを水・エタノール混合液 (1:1) で抽出した時のエピガロカテキンのピーク面積値を1とした相対値で示す。

## 5. 最上紅花の若葉における抗酸化活性の比較

### (1) 分析方法

試料には明日葉青汁 (100%)、大麦若葉青汁 (100%)、ケール粉末、桑の葉粉末および最上紅花若葉粉末を用いた。これらに水とエタノール混合溶液 (1:1) を10倍量 (g/ml) 加え、ボルテックスミキサーで40秒攪拌後、暗所に放置し、その上清を実験に使用した。抗酸化活性は1,1'-ジフェニル-2-ピクリル

ヒドラジル（DPPH）ラジカルを指標とし、電子スピン共鳴装置を用いて分析した<sup>13</sup>。

## (2) 分析結果

各試料の抗酸化活性を Table 7 に示した。IC<sub>50</sub> の値が小さいほど抗酸化活性は大きいことを意味している。最上紅花の若菜粉末は桑の葉粉末、明日葉青汁（100%）、大麦若葉青汁（100%）およびケール粉末（100%）に対して最も抗酸化活性が大きいことが認められた。また、最上紅花の若菜粉末の抗酸化活性は、大麦若葉青汁 100% およびケール粉末 100% に対しては 10 倍以上も大きかった。

Table 7 5種類の葉における抗酸化活性の比較

葉	値 (IC <sub>50</sub> $\mu$ g/ml)
最上紅花の若菜の粉末	1.0
桑の葉粉末	2.0
明日葉青汁 100%	4.0
大麦若葉青汁 100%	10.0 以上
ケール粉末 100%	10.0 以上

IC<sub>50</sub> の値が低いほど抗酸化活性は高いことを意味する。

## 6. 考察

最上紅花の花びら、若菜、茎および種について、ポリフェノールの分析をした結果、それぞれの部位でポリフェノールの種類および含有量が異なる特徴が認められた。

花びらには非常に多くのヒドロキシサフロミニエロー A、アンヒドロサフロールイエロー A およびルテオリン配糖体、若菜にはルテオリンとその2種類の配糖体、茎には多くのアグリコンが認められた。種にはこれら多く含まれていたポリフェノールおよびその誘導体はごく微量しか検出されなかった。

ヒドロキシサフロールイエロー A については最近、多くの生理的研究の報告がある。それは紅花の花びらに多く含まれている黄色の色素であり、神経保護作用の効果のあることが報告されている。すなわち、ヒドロキシサフロール

イエロー A は一過性の焦点性虚血脳組織においてたんぱく質の酸化およびニトロ化、12/15-リボキシゲナーゼ並びに血液脳関門の傷害を抑制すること<sup>17</sup>、ラットのリンパ球性脳損傷の脳障害を弱めること<sup>18</sup>、NMDA 型グルタミン酸受容体の下行性調節を介した興奮性神経細胞死の抑制効果<sup>19</sup>、酸素-グルコース欠乏によるミクログリア BV2 の炎症反応の減弱化<sup>20</sup>、in vitro、in vivo における脳虚血障害の抑制<sup>21</sup>、ラット脳虚血の NMR 代謝物の変化と NF- $\kappa$ B の変動の抑制<sup>22</sup>などの神経保護作用が紹介されている。さらにヒトでは紅花花びらの黄色色素のサフラワイエローの注入により、急性脳梗塞に良い効果がもたらされている<sup>23</sup>。これらの成果から黄色色素のヒドロキシサフロールイエロー A またはサフラワイエローは脳虚血および脳梗塞の予防または治療に期待される。

そのほか、ヒドロキシサフロールイエロー A はウサギの脊髄虚血の再還流の障害を弱めること<sup>24,25</sup>、紫外線照射によるマウスの皮膚老化の抑制<sup>26</sup>、虚血再還流による肝臓障害のマクロファージ活性の抑制による減弱化<sup>27</sup>、マウスのリポポリサッカライドによる急性肺障害の抑制<sup>28</sup>、ラットのアルコール性肝臓障害の抑制<sup>29</sup>など、酸化ストレスに関与した種々の疾病モデル動物で効果が示されている。

認知症モデルにおいては、PC12細胞における $\beta$ -アミロイドによる神経毒性の減少<sup>30</sup>、BV-2ミクログリア細胞において $A\beta_{1-42}$ による神経炎症反応の減少<sup>31</sup>、JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B経路の調節により $A\beta_{1-42}$ から誘導される炎症が抑制されること<sup>32</sup>が報告されている。これらはアルツハイマー病の治療を対象とした研究成果である。

さきにわれわれは最上紅花の赤色色素のカルサミンはビタミンCに匹敵するぐらいの抗酸化活性があり、胃に注入することによりラットの急性外傷性てんかんの脳組織における過酸化脂質およびDNA酸化物の生成を抑えることを見出した。また、最上紅花の花びら抽出液も同様にこれらの現象を抑えることを見ている<sup>13</sup>。これらの成果は最上紅花の花びらにある赤色および黄色色素は血液脳関門を通過することを示している。さきに最上紅花の花びら中のカルサミンをHPLCクロマトグラフィーにより分析すると、花びら中に1.84mg/gのカルサミンが存在することをさきに認めている<sup>13</sup>。今回の分析においては最上紅

花の花びらには多くのカルサミンは検出されなかった。これは抽出液のpHによる違いが大きく左右している。注目するポリフェノールの検出にはそれに合った抽出方法を選ばねばならないと思われる。

われわれは今回の分析により少量の6-ヒドロキシケンペロール-3-グルコースを最上紅花の花びら抽出液に認めた。さきに紅花の花びらにあるケンペロール配糖体とケンペロール-3-ルチノシドはラットの脳障害および神経炎症に効果があり<sup>33</sup>、モデルラットの脳梗塞による痴ほうにおいて記憶障害を減じること<sup>34</sup>が報告されている。ケンペロールはフラボノイドの一種であり、抗酸化作用がある。これらの成果より紅花の花びらにあるケンペロールは神経保護効果のあることが示唆される。

そのほかに、最上紅花の花びらにルテオリン配糖体、すなわちルテオリン-グルコース-グルコースとルテオリン-グルコース-グルクロン酸が多く含まれていることを我々は今回の分析から見出した。ルテオリンはフラボノイドであり、抗酸化作用がある。ルテオリンに関したいくつかの生理的な報告がある。すなわち、ルテオリンは抗ガン作用<sup>35</sup>、抗炎症作用<sup>36,37</sup>、抗アレルギー作用<sup>38</sup>が報告されている。また神経保護作用については、ミクログリア活性化を抑えることにより炎症によるドーパミン神経の障害を抑えること<sup>39</sup>およびマウスの空間性記憶を増加させること<sup>40</sup>が明らかにされている。

また、今回の分析においては最上紅花の若葉に多くのルテオリンとその配糖体すなわち、ルテオリン-7-O-グルコシドとルテオリン-4'-O-グルコシドが多く含まれていることを見出した。最近、日本では簡単に野菜がとれる青汁の普及が目覚ましい。よく用いられている明日葉青汁、大麦若葉青汁、ケール粉末および桑の葉粉末のポリフェノールを分析し、最上紅花の若葉粉末と比較した。その結果、最上紅花の若葉粉末にはおよそ100倍量のルテオリンとケルセチンが含有されていることを認めた。

ケルセチンはフラボノイドの一種であり、抗酸化作用がある。ケルセチンの神経保護作用については、アルツハイマー病に関係するA $\beta$  (1-42) による初代神経細胞の神経毒性を抑えること<sup>41</sup>、アルツハイマー病モデルマウスの認知障害および情動障害およびアルツハイマー病の病態を弱めること<sup>42</sup>、酸化ストレスによる神経変性をルテオリンとビタミンCの併用投与は抑制することが報

告されている<sup>43</sup>。

ケルセチンは最上紅花の若菜ばかりか、花びらにも含まれていた。最上紅花にあるケルセチンの神経保護作用が期待される。

また、明日葉青汁、大麦若葉青汁、ケール粉末および桑の葉粉末と最上紅花の若菜粉末の抗酸化活性を比較すると、最上紅花の若菜が最も高い抗酸化活性のあることが認められた。最上紅花の若菜の抗酸化活性が高いのは一部にはこれら含まれるルテオリンおよびケルセチンによるのかもしれない。Lee-SHら<sup>44</sup>は紅花の葉にはニワトリのリンパ球とマクロファージの実験から、免疫反応を高める作用のあることを報告している。最上紅花の花びらばかりでなく若菜にもこれら有効な成分があり、健康保持に対して大いに期待される。

最上紅花の赤色の花びらと黄色の花びらの抗酸化作用においては、赤色が黄色よりも強いこと、また黄色と白色の花びらにおいては黄色のほうが白色の花びらよりも抗酸化作用は大きいことをわれわれはさきに認めている<sup>13</sup>。今回の分析から最上紅花の赤色と黄色の花びらのいずれにおいても、ヒドロキシサフロールイエロー A、アンヒドロサフロールイエロー A、ルテオリン-グルコース-グルコースおよびルテオリン-グルコース-グルクロン酸の4種類が検出された。しかし、赤色の花びらにおいては黄色の花びらに見出されたこれら4種類の成分量は約2倍多いことが明らかとなった。これらの含有量の相違が抗酸化活性に反映しているものと思われる。

最上紅花の花びらと若菜において、主要成分のパターンに明らかな違いが認められた。花びらにはヒドロキシサフロールイエロー A、アンヒドロサフロールイエロー A、ルテオリン-グルコース-グルコースおよびルテオリン-グルコース-グルクロン酸の4種の成分が多量に含まれており、若菜にはルテオリン-グルコース-グルコース-とルテオリン-グルコース-グルクロン酸の3種類が含まれていた。つまり、アグリコン（糖と結合していない）とその配糖体であった。配糖体は体内に入ると切れてアグリコンになる。いずれもフラボノイド骨格をもっているので、抗酸化活性は高い。また種々のアグリコン、すなわち上記に述べたルテオリン、ケルセチン、ヒドロキシサフロールイエロー A およびカルサミンはそれぞれ神経保護作用が明らかにされているので、最上紅花の花びらおよび若菜は食材として健康維持に大いに期待される。

老化およびがん、脳卒中、心臓病、認知症などの生活習慣病の発症原因に酸化ストレスが大きく関与していることが知られている<sup>45</sup>。これらの成分には抗酸化作用がある。そのほか上記に記した神経保護作用などの生理作用が報告されている。また、これらの成分が血液脳関門を通過すれば脳組織に取り込まれ、脳疾患の予防効果が大きく期待される。これらの成分はもちろん抹消系にも大いに作用する。さきに認知症モデルと考えられている老化促進モデルマウス（SAM）のSAM8およびSAMP10に最上紅花の花びら抽出液を与えると、学習が習得され、記憶保持効果のあることおよび延命効果のあることを認めた<sup>46</sup>。これらを勘案すると、最上紅花の花びらおよび若菜にはアンチエイジング効果のあることが大いに示唆される。

## まとめ

最上紅花の花びら、若菜および茎について、高速クロマトグラフィーおよびメタボローム解析による分析を行い、次のことを明らかにした。

1. 最上紅花の赤色の花びらには大量のヒドロキシサフロールイエロー A、アンヒドロサフロールイエロー A、ルテオリン-グルコース-グルコース（ルテオリンにグルコースが2分子結合）およびルテオリン-グルコース-グルクロン酸（ルテオリンにグルコース1分子、グルクロン酸が1分子が結合）が検出された。黄色の花びらにも同じこれらの配糖体が見出された。しかし、黄色の花びらにおけるこれらの含有量は赤色の花びらのおよそ半分であった。
2. 最上紅花の若菜には、花びらに含まれていたこれら4種類の成分は全く検出されなかった。一方、ルテオリン、ルテオリン-4'-グルコースとルテオリン-7'-グルコースが検出された。ルテオリン-4'-グルコースの量はルテオリンとルテオリン-7'-グルコースの量に比べて少なかった。
3. 最上紅花の若菜粉末に含まれるルテオリンとケルセチンは明日葉青汁、大麦若葉、ケール粉末および桑の葉に比べておよそ100倍の量であった。また最上紅花の若菜粉末に含まれるルテオリン量はケルセチン量の約2倍であった。
4. 以上より、最上紅花の花びらと若菜ではそれぞれ異なるアグリコンとその

配糖体が多く含まれていた。これらのアグリコン、すなわち、ヒドロキシサ  
サフロールイエロー、ルテオリンおよびケルセチンには抗酸化作用および神  
経保護作用のあることから、脳疾患の予防並びにアンチエイジング効果のあ  
ることが示唆された。

## 引用文献

1. 平松緑, 紅花と健康について, 東北公益文科大学総合研究論集1, 15-26, 2001
2. 平松緑, 紅花の奥深い魅力—種々の効用—, 現代と公益, 3, 44-54, 2002
3. Todoki K, Okabe E, Ogawa H, Fujisawa T, Ito H, The increase in peripheral blood flow induced by *Carthamus t.* and *Arnica m.* Kanagawa Shigaku 18, 64-69, 1983
4. Ogata K, Kimura T, Hosoya E, Sato T, Mutagenecity and antibacterial activity of *Carthamus tinctorius* L. Yamagata Eiken-Shoho 23, 43-48, 1990
5. Kutsuna H, Fujii S, Kitamura K, Komatsu K, Nakano M, Identification and determination of platelet aggregation inhibitor from safflower (*Carthamus tinctorius* Linne). Yakugaku Zasshi 46, 210-216, 1988
6. Huang X, Hattori M, Namba T, Effects of a carthami flos extract and its constituents on the beating amplitude of cultured myocardial cells sheets. Shoyakugaku Zasshi 46, 210-216, 1992
7. Kasahara Y, Studies on physiologically active, natural products in Yamagata prefecture-pharmacological actions of *Carthamus tinctorius*. Yamagata Eiken-Shoho 21, 9-15, 1988
8. Kasahara Y, Pharmacological studies on flower petals of *Carthamus tinctorius* (II) anti-inflammatory effect. Shoyakugaku Zasshi 45, 306-315, 1991
9. Kasahara Y, Kumaki K, Katagiri S, Carthamin flos extract and its component, stigmasterol, inhibit tumor promotion in mouse skin two-stage carcinogenesis. Phyther Res 8, 327-331, 1994



10. Yasukawa K, Akihisa T, Kasahara Y, Kaminaga T, Kanno H, Kumaki K, Tamura T, Takido M, Inhibitory effect of alkane-6, 8-diols, the components of safflower, on tumor promotion by 12-*o*-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology* 53, 133-136, 1996
11. Ando I, Tsukumo Y, Wakabayashi T, Akashi S, Miyake K, Kataoka T, Nagai K, Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF-kappa B via toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophage. *Int Immunopharmacol* 2, 1155-1162, 2002
12. Wakabayashi T, Hirokawa S, Yamauchi N, Kataoka T, Woo JT, Nagai K, Immunomodulating activities of polysaccharide fractions from dried safflower petals. *Cytotechnology* 25, 205-211, 1997
13. Hiramatsu M, Takahashi T, Komatsu M, Kido T, Kasahara Y, Antioxidant and neuroprotective activities of Mogami-benibana (Safflower, *Carthamus tinctorius* Linne), *Neurochem Res* 34, 795-805, 2009
14. Obara H, Onodera J, Sato S, Carthamin, the red pigment of safflower. *Bull Yamagata Univ* 22, 91-104, 1993
15. 平松緑、最上紅花の若菜栽培の1年間の取組, 東北公益文科大学総合研究論集18, 103-132, 2010
16. 平松緑、最上紅花の庄内砂丘の栽培開発と花びらを用いた加工食品の開発, 東北公益文科大学総合研究論集22, 51-86, 2012
17. Sun L, Yang L, Xu YW, Liang H, Han J, Zhao RJ, Cheng Y, Neuroprotection of hydroxysafflor yellow A in the transient focal ischemia through inhibition of protein oxidation/nitration, 12/15-lipoxygenase and blood-brain barrier disruption, *Brain Res* 1473, 227-235, 2012
18. Pan Y, Zheng DY, Liu SM, Meng Y, Xu HY, Zhang Q, Gong J, Xia ZL, Chen LB, Li HY, Hydroxysafflor yellow A attenuates lymphostatic encephalopathy-induced brain injury in rats, *Phytother Res* 26, 1500-1506, 2012
19. Yang Q, Yang ZF, Liu SB, Zhang XN, Hou Y, Li XQ, Wu YM, Wen AD, Zhao MG, Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A against excitotoxic neuronal death partially through down-regulation on NR2B-

- containing NMDA receptors, *Neurochem Res* 35, 1353–136, 2010
20. Li J, Zhang S, Lu M, Chen Z, Chen C, Han L, Hydroxysafflor yellow A suppresses inflammatory responses of BV2 microglia after oxygen-glucose deprivation, *Neurosci Lett* 535, 51–56, 2013
  21. Zhu H, Wang Z, Ma C, Tian J, Fu F, Li C, Guo D, Roeder E, Liu K, Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A: in vivo and in vitro studies, *Planta Med* 69, 429–433, 2003
  22. Liu Y, Lian Z, Zhu H, Wang Y, Yu S, Chen T, Qu J, Li J, Ma S, Chen X, A systematic, integrated study on the neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A revealed by 1NMR-based metabolomics and the NF- $\kappa$  B pathway, *Evid Based Complement Alternat Med* Published online 2013 Apr 22. doi: 10.1155/2013/147362
  23. Li LJ, Li YM, Qiao BY, Jiang S, Du HM, Han PC, Shi J, The value of safflower yellow injection for the treatment of acute cerebral infarction: a randomized controlled trial, *Evid Based Complement Alternat Med* Published online 2015 May, doi 10.1155/2015/478793
  24. Zhou D, Liu B, Xiao X, Dai P, Ma S, Huang W, The effect of safflower yellow on spinal cord ischemia reperfusion injury in rabbits, *Oxid Med Cell Longev* Published online 2013 Dec 7 doi: 10.1155/2013/692302
  25. Shan LQ, Ma S, Qiu XC, Zhou Y, Zhang Y, Zheng LH, Ren FC, Wang YC, Fan QV, Ma BA, Hydroxysafflor yellow A protects spinal cords from ischemia/reperfusion injury in rabbits, *BMC Neurisci* Published online 2010 Aug 13. doi: 10.1186/1471-2202-11-98
  26. Kong S-Z, Shi XG, Feng XX, Li WJ, Liu WH, Xie JH, Lai XP, Zhang SX, Zhang XJ, Su ZR, Inhibitory effect of hydroxysafflor yellow A on mouse skin photoaging induced by ultraviolet irradiation, *Rejuvenation Res* 16, 404–413, 2013
  27. Jiang S, Shi Z, Li C, Ma CM, Bai X, Wang C, Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation, *Int J Clin Exp Pathol* 7, 2595–2608, 2014

28. Liu YL, Liu YJ, Liu Y, Li XS, Liu SH, Pan YG, Zhang J, Liu Q, Hao YY, Hydroxysafflor yellow A ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulating toll-like receptor 4 signaling pathways, *Int Immunopharmacol* 23, 649–657, 2014
29. He Y, Liu Q, Li Y, Yang X, Wang W, Li T, Zhang W, Cui Y, Wang C, Lin R, Protective effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on alcohol-induced liver injury in rats, *J Physiol Biochem* 71, 69–78, 2015
30. Kong SZ, Xian YF, Ip SP, Lai XP, Shi XG, Lin ZX, Su ZR, Protective effects of hydroxysafflor yellow A on  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells, *Neurochem Res* 38, 951–960, 2013
31. Zhang Z, Wu Z, Zhu X, Hui X, Pan J, Xu Y, Hydroxysafflor yellow A inhibits neuroinflammation mediated by A  $\beta_{1-42}$  in BV-2 cells, *Neurosci Lett* 562, 39–44, 2014
32. Zhang ZH, Yu LJ, Hui XC, Wu ZZ, Yin KL, Yang H, Xu Y, Hydroxysafflor yellow A attenuates A  $\beta_{1-42}$  induced inflammation by modulating the JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway, *Brain Res* 1563, 72–80, 2014
33. L Yu, Chen C, Wang LF, Kuang X, Liu K, Zhang H, Du JR, Neuroprotective effect of kaempferol glycosides against brain injury and neuroinflammation by inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B and STAT3 in transient focal stroke, *Plos One* 2013 published online 2013 Feb 20. doi: 10.1371/journal.pone.0055839
34. Huang JL, Fu ST, Jiang YY, Cao YB, Guo ML, Wang Y, Xu Z, Protective effects of Nicotiflorin on reducing memory dysfunction, energy metabolism failure and oxidative stress in multi-infarct dementia model rats, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 86, 741–748, 2007
35. Lin y, WShi R, Wang X, Shen HM, Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and thrapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 8, 634–646, 2008
36. Jang S, Kelley KW, Johnson RW, Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorelation and activation of AP-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 7534–7539, 2008

37. Dirscher K, Karlstetter M, Ebert S, Kraus D, Hlawatsh J, Walczak Y, Moehle C, Fuchshofer R, Langmann T, Luteolin triggers global changes in the microglial transcriptome leading to a unique anti-inflammatory and neuroprotective phenotype. *J Neuroinflammation* 7, 3-11, 2010
38. Kempuraj D, Madhappan B, Christodoulou S, Boucher W, Cao J, Papadopoulou N, Cetrulo CL, Theoharides TC, Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C  $\theta$  phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol* 45, 934-944, 2009
39. Chen HQ, Jin ZY, Wang XJ, Xu XM, Deng L, Zhao JW, Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neurosci Lett* 448, 175-179, 2008
40. Jang S, Dilger RN, Johnson RW, Luteolin inhibits microglia and alters hippocampal-dependent spatial working memory in aged mice. *J Nutr* 140, 1892-1898, 2010
41. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opil WO, Butterfield DA, Protective effect of quercetin in primary neurons against A $\beta$  (1-42); relevance to Alzheimer's disease, *J Nutr Biochem* 20, 269-275, 2009
42. Sabogal-Guaqueta AM, Munoz-Manco JI, Ramirez-Pineda JR, Lamprea-Rodriguez M, Osorio E, Cardona-Gomez GP, The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice, *Neuropharmacology* 93, 134-145, 2015
43. Heo HJ, Lee Cy, Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration, *J Agric Food Chem* 52, 7514-7517, 2004
44. Lee SH, Lillehoj HS, Heckert RA, Cho SM, Tuo W, Lillehoj EP, Chun HK, Park HJ, Immune enhancing properties of safflower leaf (*Carthamus tinctorius*) on chicken lymphocytes and macrophages, *J Poultry Sciences* 45, 147-151, 2008

45. Hiramatsu M, Free radicals scavengers and neuroprotection, In: Molecular Interventions in Lifestyle-Related Diseases (eds, Hiramatsu M, Yoshikawa T, Packer L), Taylor&Francis, 107-116, 2006
46. 平松緑, 高橋琴恵, 相蘇剛宏, 及川彰, 最上紅花の花弁による老化促進モデルマウスの記憶保持に関する研究, 東北公益文科大学総合研究論集25, 67-81, 2014